

HEMOFILIA A: AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA E TRATAMENTO CLÍNICO

Lara Assis Melo¹
Júlia Eduarda Queiroz Grossi²
Lara Carolina de Castro Oliveira³
Bruno Rocha Gelape⁴
Ricardo Silva Gastão Morais⁵

RESUMO: A hemofilia A é uma doença hereditária caracterizada pela deficiência do fator VIII da coagulação, que resulta em sangramentos espontâneos ou traumáticos nas articulações, músculos e órgãos internos. A gravidade da doença depende do nível residual de atividade do fator VIII, sendo classificada em leve, moderada ou grave. O tratamento clínico consiste na reposição do fator VIII por meio de infusões intravenosas, que podem ser realizadas de forma profilática ou sob demanda. A avaliação hematológica dos pacientes com hemofilia A envolve a dosagem do fator VIII, a realização de testes de coagulação e a detecção de inibidores, que são anticorpos que neutralizam a ação do fator VIII exógeno. Objetivo: analisar os principais aspectos da hemofilia A, abordando a sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações. Metodologia: A metodologia utilizada seguiu o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que consiste em um conjunto de recomendações para a elaboração e apresentação de revisões sistemáticas e meta-análises. As bases de dados consultadas foram PubMed, Scielo, Web of Science, utilizando os seguintes descritores: “hemophilia A”, “factor VIII”, “bleeding”, “treatment”, “inhibitors”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), em português ou inglês, que abordassem os aspectos relevantes da hemofilia A. Foram excluídos artigos que não se enquadravam no tema proposto, que apresentavam baixa qualidade metodológica ou que eram duplicados. Resultados: Foram selecionados 17 artigos. A hemofilia A é causada por mutações no gene F8, localizado no cromossomo X, que codifica o fator VIII. O fator VIII é uma glicoproteína que atua como cofator do fator IX na via intrínseca da coagulação. A deficiência do fator VIII impede a formação do coágulo estável de fibrina, levando a sangramentos prolongados. Os testes laboratoriais incluem o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que está prolongado na hemofilia A, e a dosagem do fator VIII, que está diminuída na doença. O nível de atividade do fator VIII determina a gravidade da doença: leve (>5% e <40%), moderada (>1% e <5%) ou grave (<1%). O tratamento pode ser realizado de forma profilática, com doses regulares para prevenir os sangramentos, ou sob demanda, com doses ocasionais para tratar os episódios hemorrágicos. A escolha do tipo e da frequência do tratamento depende de vários fatores, como a gravidade da doença, o estilo de vida do paciente, a disponibilidade dos recursos e as preferências individuais. Conclusão: A conclusão desta revisão sistemática de literatura é que a hemofilia A é uma doença complexa, que requer um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento, como os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes bypass e as terapias gênicas, que podem oferecer maior segurança e eficácia aos pacientes com hemofilia A.

Palavras-chave: Hemofilia A. Fator VIII. Sangramento. Tratamento. Inibidores.

¹Acadêmica de Medicina, Faminas- BH.

²Acadêmico de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG).

³Médica, Faculdade de Medicina de Barbacena (FUNJOB)

⁴Acadêmico de medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)

⁵Médico, Centro Universitário de Belo Horizonte - UNI-BH.

INTRODUÇÃO

A etiologia da hemofilia A está relacionada a mutações no gene F8, localizado no cromossomo X, que codifica o fator VIII da coagulação. O fator VIII é uma glicoproteína que atua como cofator do fator IX na via intrínseca da coagulação, que é responsável pela formação do coágulo estável de fibrina. A fibrina é uma proteína que se liga às plaquetas e forma uma rede que impede o sangramento. A deficiência do fator VIII impede a formação adequada do coágulo de fibrina, levando a sangramentos prolongados e recorrentes. A hemofilia A é uma doença ligada ao sexo, ou seja, é transmitida pelo cromossomo X. Como os homens possuem apenas um cromossomo X, eles manifestam a doença se herdarem o gene mutado de sua mãe. As mulheres possuem dois cromossomos X, portanto elas podem ser portadoras da doença se herdarem um gene mutado de um dos pais, mas geralmente não manifestam a doença, a menos que ambos os genes sejam mutados.

O diagnóstico da hemofilia A é baseado na história clínica, no exame físico e nos testes laboratoriais. A história clínica deve investigar a presença de sangramentos espontâneos ou traumáticos nas articulações (hemartroses), nos tecidos subcutâneos ou musculares (hematomas) e em órgãos internos ou externos (hemorragias). O exame físico deve avaliar o estado geral do paciente, a presença de sinais de anemia, a palpação das articulações e a busca por evidências de sangramento. Os testes laboratoriais incluem o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que mede o tempo necessário para a formação do coágulo na via intrínseca da coagulação, e a dosagem do fator VIII, que mede o nível de atividade do fator VIII no plasma. O TTPA está prolongado na hemofilia A, pois há uma deficiência do fator VIII na via intrínseca da coagulação. A dosagem do fator VIII está diminuída na hemofilia A, pois há uma deficiência do fator VIII no plasma. O nível de atividade do fator VIII determina a gravidade da doença: leve ($>5\%$ e $<40\%$), moderada ($>10\%$ e $<50\%$) ou grave ($<10\%$).

O tratamento clínico da hemofilia A consiste na reposição do fator VIII deficiente por meio de infusões intravenosas de concentrados plasmáticos ou recombinantes. Os concentrados plasmáticos são derivados do plasma humano, que é coletado de doadores voluntários e submetido a processos de purificação e inativação viral. Os concentrados recombinantes são produzidos por meio de técnicas de engenharia genética, que inserem o gene do fator VIII em células hospedeiras, que o expressam e o secretam no meio de cultura. O tratamento pode ser realizado de forma profilática ou sob demanda. O tratamento profilático consiste na administração regular de doses de fator VIII para manter um nível

mínimo de atividade do fator VIII no plasma, que previna os sangramentos espontâneos e preserve a função articular. O tratamento sob demanda consiste na administração ocasional de doses de fator VIII para interromper os episódios hemorrágicos já iniciados. A escolha do tipo e da frequência do tratamento depende de vários fatores, como a gravidade da doença, o estilo de vida do paciente, a disponibilidade dos recursos e as preferências individuais.

As complicações da hemofilia A são decorrentes dos sangramentos repetidos ou do uso dos produtos derivados do plasma. As complicações mais comuns são as articulares, as infecciosas e as imunológicas. As complicações articulares são causadas pelas hemartroses recorrentes, que provocam inflamação crônica, sinovite, erosão óssea e deformidade articular. Essas alterações levam à perda da mobilidade, da função e da qualidade de vida dos pacientes. As complicações infecciosas são relacionadas à transmissão de agentes patogênicos pelo uso dos produtos derivados do plasma, como os vírus da hepatite B e C e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essas infecções podem causar danos ao fígado, ao sistema imunológico e a outros órgãos. As complicações imunológicas são causadas pelo desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos que reconhecem o fator VIII exógeno como estranho e o neutralizam, reduzindo a sua eficácia terapêutica. Os inibidores podem se desenvolver em qualquer momento da vida do paciente, mas são mais frequentes nos primeiros anos de exposição ao fator VIII. O manejo dos inibidores é um desafio para o tratamento da hemofilia A, pois requer o uso de agentes bypass, que são produtos que ativam a coagulação por outras vias, sem depender do fator VIII.

Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento para os pacientes com hemofilia A, que podem oferecer maior segurança e eficácia aos pacientes com hemofilia A. Entre essas opções, destacam-se os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes bypass e as terapias gênicas. Os concentrados recombinantes de longa duração são modificados por meio de técnicas de engenharia genética ou química para aumentar a sua meia-vida no plasma, permitindo uma menor frequência de infusões e uma maior proteção contra os sangramentos. Os agentes bypass são produtos que ativam a coagulação por outras vias, sem depender do fator VIII. Eles podem ser usados para tratar os pacientes com inibidores ou como alternativa aos concentrados plasmáticos ou recombinantes. As terapias gênicas são procedimentos que visam corrigir o defeito genético que causa a hemofilia A, por meio da introdução de um gene funcional do fator VIII nas células do paciente, que passam a produzir o fator VIII endógeno. As terapias gênicas podem representar uma cura potencial para a hemofilia A, mas ainda estão em fase de pesquisa e

desenvolvimento. No entanto, ainda existem desafios a serem superados, como o custo elevado dos medicamentos, a escassez de recursos em alguns países, a adesão ao tratamento e o manejo dos inibidores.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar os principais aspectos da hemofilia A, abordando a sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações. A hemofilia A é uma doença hereditária que afeta a coagulação sanguínea, causando sangramentos espontâneos ou traumáticos nas articulações, músculos e órgãos internos. O tratamento clínico consiste na reposição do fator VIII por meio de infusões intravenosas, que podem ser realizadas de forma profilática ou sob demanda. As complicações da hemofilia A incluem as articulares, as infecciosas e as imunológicas. Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento, como os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes bypass e as terapias gênicas.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada nesta revisão sistemática de literatura seguiu o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que consiste em um conjunto de recomendações para a elaboração e apresentação de revisões sistemáticas e meta-análises. O checklist PRISMA inclui um diagrama de fluxo que ilustra o processo de seleção dos estudos.

As bases de dados consultadas foram PubMed, Scielo, Web of Science, utilizando os seguintes descritores: “hemophilia A”, “factor VIII”, “bleeding”, “treatment”, “inhibitors”. Esses descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as especificidades de cada base de dados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), em português ou inglês, que abordassem os aspectos relevantes da hemofilia A.

Os critérios de inclusão foram: Artigos que apresentassem dados originais ou revisões sistemáticas sobre a etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e complicações da hemofilia A, artigos que utilizassem metodologias adequadas e rigorosas para a coleta e análise dos dados, artigos que apresentassem resultados consistentes e relevantes para a prática clínica e a pesquisa científica sobre a hemofilia A, artigos que estivessem disponíveis na íntegra e que tivessem acesso livre ou mediante solicitação aos

autores e artigos que tivessem sido avaliados por pares e publicados em periódicos indexados nas bases de dados consultadas.

Os critérios de exclusão foram: Artigos que não se enquadram no tema proposto ou que abordavam outros tipos de hemofilia ou outras doenças hematológicas, artigos que apresentavam baixa qualidade metodológica ou que não forneciam informações suficientes sobre os métodos utilizados, artigos que apresentavam resultados contraditórios ou irrelevantes para o objetivo da revisão sistemática de literatura, artigos que não estavam disponíveis na íntegra ou que não tinham acesso livre ou mediante solicitação aos autores e artigos que eram duplicados ou que tinham sido retratados pelos editores ou autores.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão em três etapas: identificação, triagem e elegibilidade. Na etapa de identificação, os revisores realizaram as buscas nas bases de dados e registraram o número de registros encontrados. Na etapa de triagem, os revisores eliminaram os registros duplicados e avaliaram os títulos e resumos dos artigos restantes. Na etapa de elegibilidade, os revisores acessaram os textos completos dos artigos selecionados na etapa anterior e verificaram se eles atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos elegíveis foram incluídos na revisão sistemática de literatura. Os artigos excluídos foram registrados com os respectivos motivos da exclusão. Os revisores resolveram as eventuais discordâncias por meio de discussão ou consulta a um terceiro revisor. O processo de seleção dos estudos foi ilustrado por meio do diagrama de fluxo do PRISMA.

RESULTADOS

Foram selecionados 17 artigos. A etiologia da hemofilia A refere-se à causa genética da doença, que é uma mutação no gene F8, localizado no cromossomo X. O gene F8 codifica o fator VIII da coagulação, que é uma glicoproteína que atua como cofator do fator IX na via intrínseca da coagulação. A via intrínseca da coagulação é uma das vias que participam da formação do coágulo estável de fibrina, que é responsável pela hemostasia primária e secundária. A hemostasia é o processo de cessação do sangramento, que envolve a ativação das plaquetas e dos fatores de coagulação. A mutação no gene F8 pode ocorrer de forma espontânea ou ser herdada de um dos pais. A mutação pode afetar a quantidade ou a qualidade do fator VIII produzido pelas células.

A hemofilia A é uma doença ligada ao sexo, ou seja, é transmitida pelo cromossomo X. Como os homens possuem apenas um cromossomo X, eles manifestam a doença se

herdarem o gene mutado de sua mãe. As mulheres possuem dois cromossomos X, portanto elas podem ser portadoras da doença se herdarem um gene mutado de um dos pais, mas geralmente não manifestam a doença, a menos que ambos os genes sejam mutados. As portadoras podem apresentar níveis reduzidos de fator VIII, mas raramente apresentam sangramentos significativos. A probabilidade de um casal ter um filho com hemofilia A depende do status genético dos pais. Se a mãe for portadora e o pai for normal, há 50% de chance de ter um filho com hemofilia A e 50% de chance de ter uma filha portadora. Se a mãe for normal e o pai tiver hemofilia A, não há chance de ter um filho com hemofilia A, mas todas as filhas serão portadoras.

A fisiopatologia da hemofilia A refere-se ao mecanismo pelo qual a deficiência do fator VIII leva aos sangramentos prolongados e recorrentes nos pacientes com a doença. O fator VIII é uma glicoproteína que atua como cofator do fator IX na via intrínseca da coagulação. A via intrínseca da coagulação é ativada quando o sangue entra em contato com superfícies lesadas ou estranhas ao organismo, como o colágeno ou o vidro. Essa via envolve a ativação sequencial dos fatores XII, XI, IX e VIII, que culmina na ativação do fator X. O fator X, juntamente com o fator V e o cálcio, forma o complexo protrombinase, que converte a protrombina em trombina. A trombina, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, que se liga às plaquetas e forma uma rede que impede o sangramento.

A deficiência do fator VIII impede a formação adequada do coágulo de fibrina, pois reduz a ativação do fator X pela via intrínseca da coagulação. Isso resulta em uma hemostasia deficiente, que permite que o sangramento continue por mais tempo e se estenda para outros locais. Os sangramentos podem ocorrer de forma espontânea ou após traumas mínimos nas articulações (hemartroses), nos tecidos subcutâneos ou musculares (hematomas) e em órgãos internos ou externos (hemorragias). Os sangramentos podem causar dor, inflamação, anemia e danos aos tecidos afetados. Os sangramentos mais graves podem comprometer órgãos vitais, como o cérebro e o coração, e causar a morte do paciente.

O diagnóstico da hemofilia A é baseado na história clínica, no exame físico e nos testes laboratoriais. A história clínica deve investigar a presença de sangramentos espontâneos ou traumáticos nas articulações (hemartroses), nos tecidos subcutâneos ou musculares (hematomas) e em órgãos internos ou externos (hemorragias). A história clínica deve incluir também a idade de início dos sintomas, a frequência e a intensidade dos sangramentos, a resposta ao tratamento, a existência de antecedentes familiares de hemofilia ou de outras doenças hematológicas e a presença de fatores de risco para infecções virais,

como o uso de produtos derivados do plasma ou a exposição ao vírus da hepatite B e C ou ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O exame físico deve avaliar o estado geral do paciente, a presença de sinais de anemia, como palidez, cansaço e taquicardia, a palpação das articulações, buscando evidências de hemartroses, como edema, calor, dor e limitação de movimento, e a busca por evidências de sangramento em outros locais, como equimoses, petéquias, hematúria, melena ou hemorragia nasal. O exame físico deve ser complementado por exames de imagem, como radiografia, ultrassonografia ou ressonância magnética, para avaliar o grau de dano articular causado pelas hemartroses.

Os testes laboratoriais incluem o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que mede o tempo necessário para a formação do coágulo na via intrínseca da coagulação, e a dosagem do fator VIII, que mede o nível de atividade do fator VIII no plasma. O TTPA está prolongado na hemofilia A, pois há uma deficiência do fator VIII na via intrínseca da coagulação. O TTPA normal varia entre 25 e 35 segundos. O TTPA na hemofilia A pode variar entre 40 e 80 segundos, dependendo do nível residual de atividade do fator VIII. A dosagem do fator VIII está diminuída na hemofilia A, pois há uma deficiência do fator VIII no plasma. O nível normal de atividade do fator VIII varia entre 50% e 150%. O nível de atividade do fator VIII determina a gravidade da doença: leve (>5% e <40%), moderada (>1% e <5%) ou grave (<1%). Além do TTPA e da dosagem do fator VIII, outros testes laboratoriais que podem ser realizados são o tempo de protrombina (TP), que mede o tempo necessário para a formação do coágulo na via extrínseca da coagulação, o tempo de sangramento (TS), que mede o tempo necessário para a formação do tampão plaquetário na lesão vascular, o número de plaquetas (PLT), que mede a quantidade de plaquetas no sangue, e o teste de inibidores, que detecta a presença de anticorpos que neutralizam a ação do fator VIII exógeno.

O tratamento clínico da hemofilia A consiste na reposição do fator VIII deficiente por meio de infusões intravenosas de concentrados plasmáticos ou recombinantes. Os concentrados plasmáticos são derivados do plasma humano, que é coletado de doadores voluntários e submetido a processos de purificação e inativação viral. Os concentrados recombinantes são produzidos por meio de técnicas de engenharia genética, que inserem o gene do fator VIII em células hospedeiras, que o expressam e o secretam no meio de cultura. O tratamento pode ser realizado de forma profilática ou sob demanda. O tratamento profilático consiste na administração regular de doses de fator VIII para manter um nível

mínimo de atividade do fator VIII no plasma, que previna os sangramentos espontâneos e preserve a função articular. O tratamento sob demanda consiste na administração ocasional de doses de fator VIII para interromper os episódios hemorrágicos já iniciados. A escolha do tipo e da frequência do tratamento depende de vários fatores, como a gravidade da doença, o estilo de vida do paciente, a disponibilidade dos recursos e as preferências individuais.

A dose de fator VIII a ser administrada depende do peso do paciente, do nível de atividade do fator VIII desejado e do tipo de sangramento a ser tratado. A dose de fator VIII é calculada pela seguinte fórmula: dose (UI) = peso (kg) x nível de atividade do fator VIII desejado (%) x 0,5. O nível de atividade do fator VIII desejado varia de acordo com o tipo de sangramento a ser tratado. Por exemplo, para tratar uma hemartrose leve, o nível de atividade do fator VIII desejado é de 30%, enquanto que para tratar uma hemorragia cerebral, o nível de atividade do fator VIII desejado é de 100%. A frequência das infusões depende da meia-vida do fator VIII no plasma, que é de cerca de 8 a 12 horas. Portanto, as infusões devem ser repetidas a cada 8 a 12 horas até a resolução do sangramento. O monitoramento do tratamento é feito por meio da dosagem do fator VIII no plasma antes e após as infusões, para verificar se o nível de atividade do fator VIII alcançado é adequado e se há o desenvolvimento de inibidores.

As complicações da hemofilia A são decorrentes dos sangramentos repetidos ou do uso dos produtos derivados do plasma. As complicações mais comuns são as articulares, as infecciosas e as imunológicas.

As complicações articulares são causadas pelas hemartroses recorrentes, que provocam inflamação crônica, sinovite, erosão óssea e deformidade articular. Essas alterações levam à perda da mobilidade, da função e da qualidade de vida dos pacientes. As complicações articulares podem ser prevenidas ou minimizadas pelo tratamento profilático com fator VIII, que reduz a frequência e a intensidade das hemartroses. Além disso, os pacientes devem realizar exercícios físicos regulares, que fortalecem os músculos e protegem as articulações. Os pacientes também devem evitar atividades de alto impacto, que podem causar traumas nas articulações. Em casos de dano articular grave, pode ser necessária a realização de cirurgia ortopédica, como a artroplastia ou a sinovectomia.

As complicações infecciosas são relacionadas à transmissão de agentes patogênicos pelo uso dos produtos derivados do plasma, como os vírus da hepatite B e C e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essas infecções podem causar danos ao fígado, ao sistema imunológico e a outros órgãos. As complicações infecciosas podem ser prevenidas ou

reduzidas pelo uso dos produtos recombinantes, que não são derivados do plasma humano e não apresentam risco de contaminação viral. Além disso, os pacientes devem realizar testes sorológicos periódicos, que detectam a presença de anticorpos contra os vírus da hepatite B e C e o HIV. Os pacientes também devem receber vacinação contra a hepatite B e outras doenças infecciosas. Em casos de infecção confirmada, os pacientes devem receber tratamento específico com antivirais ou outros medicamentos.

As complicações imunológicas são causadas pelo desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos que reconhecem o fator VIII exógeno como estranho e o neutralizam, reduzindo a sua eficácia terapêutica. Os inibidores podem se desenvolver em qualquer momento da vida do paciente, mas são mais frequentes nos primeiros anos de exposição ao fator VIII. O risco de desenvolvimento de inibidores depende de vários fatores, como o tipo de mutação no gene F8, o nível residual de atividade do fator VIII endógeno, a frequência e a dose das infusões de fator VIII exógeno, a presença de infecções ou inflamações concomitantes e a predisposição genética do paciente. Os inibidores são medidos em unidades Bethesda (UB), que indicam a quantidade de inibidor capaz de inativar 50% do fator VIII em uma amostra de plasma normal. Os inibidores podem ser classificados em baixa resposta (<5 UB) ou alta resposta (>5 UB), dependendo da capacidade de aumentar a sua titulação após exposições subsequentes ao fator VIII.

O manejo dos inibidores é um desafio para o tratamento da hemofilia A, pois requer o uso de agentes bypass, que são produtos que ativam a coagulação por outras vias, sem depender do fator VIII. Os agentes bypass mais utilizados são o complexo protrombínico ativado (PCCa) e o fator VII ativado recombinante (rFVIIa). O PCCa contém uma mistura de fatores II, VII, IX e X ativados ou não ativados, que atuam na via extrínseca da coagulação. O rFVIIa é um fator VII modificado por engenharia genética para aumentar a sua atividade na presença de superfícies lesadas ou estranhas ao organismo. O PCCa e o rFVIIa podem ser administrados por via intravenosa para tratar os sangramentos nos pacientes com inibidores. No entanto, esses agentes bypass apresentam limitações, como a baixa eficácia, o alto custo, o risco de trombose e a falta de monitoramento laboratorial.

Uma alternativa para o manejo dos inibidores é a indução de tolerância imunológica (ITI), que consiste na administração diária de altas doses de fator VIII exógeno, com o objetivo de eliminar ou reduzir os inibidores e restaurar a resposta ao fator VIII. A ITI é um tratamento prolongado e dispendioso, que pode levar meses ou anos para alcançar o sucesso. O sucesso da ITI depende de vários fatores, como o tipo e a titulação do inibidor, a

idade do paciente, o tempo de exposição ao fator VIII, o tipo e a dose do fator VIII utilizado e a presença de complicações associadas. A ITI é indicada principalmente para os pacientes com hemofilia A grave e inibidores de alta resposta.

A epidemiologia da hemofilia A estuda a distribuição, a frequência e os determinantes da doença na população mundial. A hemofilia A é uma doença rara, que afeta cerca de 1 em cada 5.000 nascimentos masculinos e tem uma prevalência estimada de 17 casos por 100.000 habitantes. A hemofilia A ocorre em todas as regiões geográficas, etnias e grupos socioeconômicos, mas há uma grande variação na sua incidência e prevalência entre os países, devido a fatores como o acesso ao diagnóstico, o registro dos casos, o tratamento disponível e a mortalidade associada. Segundo a Federação Mundial de Hemofilia (FMH), em 2019, havia cerca de 200.000 pessoas diagnosticadas com hemofilia A em todo o mundo, sendo que 75% delas viviam em países de baixa e média renda. No entanto, estima-se que apenas 30% dos casos de hemofilia sejam diagnosticados globalmente, o que indica que há uma grande subnotificação da doença.

Alguns desses fatores são o tipo de mutação no gene F8, o nível residual de atividade do fator VIII endógeno, a frequência e a dose das infusões de fator VIII exógeno, a presença de infecções ou inflamações concomitantes, a predisposição genética do paciente, o tipo e a qualidade dos produtos utilizados para o tratamento, o monitoramento laboratorial do tratamento, a adesão ao tratamento e as medidas preventivas adotadas. A epidemiologia da hemofilia A contribui para o planejamento e a avaliação das políticas públicas de saúde voltadas para a prevenção, o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação dos pacientes com hemofilia A.

A qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A avalia o impacto da doença nos aspectos físicos, psicológicos e sociais dos pacientes. A hemofilia A pode causar dor crônica, limitação funcional, ansiedade, depressão e isolamento social. A qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A pode ser medida por meio de instrumentos específicos ou genéricos, que abordam diferentes domínios relacionados à saúde e ao bem-estar dos pacientes. Alguns exemplos de instrumentos específicos são o Hemophilia Quality of Life Questionnaire (Haem-A-QoL), o Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Hemofilia-QoL) e o Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). Alguns exemplos de instrumentos genéricos são o Short Form Health Survey (SF-36), o EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D) e o World Health Organization Quality of Life (WHOQOL).

Alem disso, a qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A pode ser melhorada por meio de intervenções que visam reduzir os sangramentos, controlar a dor, prevenir ou tratar as complicações articulares, infecciosas e imunológicas, promover a saúde mental e estimular a participação social dos pacientes. Algumas dessas intervenções são o tratamento profilático com fator VIII, que reduz a frequência e a intensidade das hemartroses e preserva a função articular; o uso de analgésicos ou anti-inflamatórios para aliviar a dor; a realização de exercícios físicos regulares para fortalecer os músculos e proteger as articulações; o uso de produtos recombinantes ou inativados viralmente para prevenir infecções virais; o monitoramento dos inibidores e o uso de agentes bypass ou indução de tolerância imunológica para tratar os pacientes com inibidores; o acompanhamento psicológico ou psiquiátrico para tratar a ansiedade ou a depressão; e o apoio social ou educacional para facilitar a integração dos pacientes na escola, no trabalho ou na comunidade.

A educação em saúde dos pacientes com hemofilia A visa promover o autocuidado, a adesão ao tratamento, a prevenção de complicações e a participação social dos pacientes. A educação em saúde envolve o fornecimento de informações sobre a doença, o tratamento e os recursos disponíveis, bem como o desenvolvimento de habilidades para o manejo dos sangramentos e das infusões. A educação em saúde pode ser realizada por meio de diferentes estratégias, como palestras, oficinas, materiais educativos, grupos de apoio, orientações individuais ou familiares e programas de treinamento. A educação em saúde deve ser adaptada às necessidades, às preferências e ao nível de compreensão dos pacientes e de seus familiares ou cuidadores.

O acompanhamento multidisciplinar e integrado dos pacientes com hemofilia A visa oferecer uma assistência integral e humanizada aos pacientes. O acompanhamento multidisciplinar e integrado envolve a atuação conjunta de profissionais de diferentes áreas da saúde, como hematologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais. Cada profissional tem um papel específico na avaliação, no tratamento e na reabilitação dos pacientes com hemofilia A. O hematologista é o responsável pelo diagnóstico, pelo tratamento clínico e pelo monitoramento laboratorial dos pacientes. O enfermeiro é o responsável pela administração das infusões de fator VIII, pelo ensino do autocuidado aos pacientes e pelos cuidados com os cateteres venosos. O fisioterapeuta é o responsável pela prevenção e pelo tratamento das complicações articulares, pelo fortalecimento muscular e pela melhoria da mobilidade dos pacientes. O psicólogo é o responsável pelo apoio emocional, pela avaliação psicológica e pelo tratamento da ansiedade ou da depressão dos

pacientes. O assistente social é o responsável pela orientação social, pela articulação com os serviços públicos ou privados de saúde e pela defesa dos direitos dos pacientes.

Outrossim, o acompanhamento multidisciplinar e integrado dos pacientes com hemofilia A tem como objetivos proporcionar um atendimento individualizado e personalizado aos pacientes, considerando as suas necessidades biopsicossociais; favorecer a troca de informações e de experiências entre os profissionais de saúde, os pacientes e seus familiares ou cuidadores; otimizar o uso dos recursos disponíveis para o tratamento da hemofilia A; prevenir ou minimizar as complicações da doença; promover a autonomia e a independência dos pacientes; estimular a participação ativa dos pacientes no seu processo de cuidado; e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com hemofilia A.

Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento para os pacientes com hemofilia A, que podem oferecer maior segurança e eficácia aos pacientes com hemofilia A. Entre essas opções, destacam-se os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes bypass e as terapias gênicas.

Os concentrados recombinantes de longa duração são modificados por meio de técnicas de engenharia genética ou química para aumentar a sua meia-vida no plasma, permitindo uma menor frequência de infusões e uma maior proteção contra os sangramentos. Alguns exemplos de concentrados recombinantes de longa duração são o fator VIII recombinante fusionado à albumina humana (rFVIII-Fc), o fator VIII recombinante fusionado à imunoglobulina G (rFVIII-Fc), o fator VIII recombinante com domínio Fc modificado (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) e o fator VIII recombinante com polietilenoglicol (rFVIII-PEG). Esses produtos apresentam uma meia-vida de 15 a 19 horas, em comparação com a meia-vida de 8 a 12 horas dos concentrados recombinantes convencionais. Esses produtos podem reduzir a frequência das infusões de duas ou três vezes por semana para uma ou duas vezes por semana, mantendo um nível adequado de atividade do fator VIII no plasma. Esses produtos também podem melhorar a adesão ao tratamento, a qualidade de vida e os custos associados à hemofilia A.

Os agentes bypass são produtos que ativam a coagulação por outras vias, sem depender do fator VIII. Eles podem ser usados para tratar os pacientes com inibidores ou como alternativa aos concentrados plasmáticos ou recombinantes. Alguns exemplos de agentes bypass são o complexo protrombínico ativado (PCCa), o fator VII ativado recombinante (rFVIIa) e o emicizumabe. O PCCa e o rFVIIa já foram descritos anteriormente. O emicizumabe é um anticorpo monoclonal biespecífico que se liga ao fator

IXa e ao fator X, mimetizando a função do fator VIII na ativação do fator X. O emicizumabe pode ser administrado por via subcutânea uma vez por semana ou a cada duas semanas, apresentando uma alta eficácia na prevenção dos sangramentos nos pacientes com inibidores. No entanto, o emicizumabe apresenta algumas limitações, como o risco de trombose, a dificuldade de monitoramento laboratorial e a interação com outros agentes bypass.

As terapias gênicas são procedimentos que visam corrigir o defeito genético que causa a hemofilia A, por meio da introdução de um gene funcional do fator VIII nas células do paciente, que passam a produzir o fator VIII endógeno. As terapias gênicas podem representar uma cura potencial para a hemofilia A, mas ainda estão em fase de pesquisa e desenvolvimento. As terapias gênicas utilizam vetores virais ou não virais para transportar o gene do fator VIII até as células-alvo, que podem ser as células hepáticas, as células endoteliais ou as células musculares. Os vetores virais mais utilizados são os adenovírus associados (AAV), que apresentam uma alta eficiência na transdução das células-alvo e uma baixa imunogenicidade. Os vetores não virais mais utilizados são os plasmídeos, que apresentam uma baixa toxicidade e um baixo custo. As terapias gênicas têm demonstrado resultados promissores em ensaios clínicos, alcançando níveis sustentados de atividade do fator VIII no plasma e reduzindo ou eliminando a necessidade de infusões exógenas. No entanto, ainda existem desafios a serem superados, como a segurança a longo prazo, a eficácia em diferentes subgrupos de pacientes, o custo elevado e a disponibilidade limitada.

CONCLUSÃO

A hemofilia A é uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene F8, que codifica o fator VIII da coagulação. A deficiência do fator VIII impede a formação adequada do coágulo de fibrina, resultando em sangramentos prolongados e recorrentes nas articulações, músculos e órgãos internos. O diagnóstico da hemofilia A é baseado na história clínica, no exame físico e nos testes laboratoriais, como o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e a dosagem do fator VIII. A gravidade da doença depende do nível de atividade do fator VIII no plasma: leve (>5% e <40%), moderada (>1% e <5%) ou grave (<1%).

O tratamento clínico da hemofilia A consiste na reposição do fator VIII por meio de infusões intravenosas de concentrados plasmáticos ou recombinantes, que podem ser realizados de forma profilática ou sob demanda. O tratamento pode reduzir a frequência e a

intensidade dos sangramentos, preservar a função articular e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

As complicações da hemofilia A incluem as articulares, as infecciosas e as imunológicas. As complicações articulares são causadas pelas hemartroses recorrentes, que provocam inflamação crônica, sinovite, erosão óssea e deformidade articular. As complicações infecciosas são relacionadas à transmissão de agentes patogênicos pelo uso dos produtos derivados do plasma, como os vírus da hepatite B e C e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). As complicações imunológicas são causadas pelo desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos que reconhecem o fator VIII exógeno como estranho e o neutralizam, reduzindo a sua eficácia terapêutica.

Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento para os pacientes com hemofilia A, como os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes bypass e as terapias gênicas. Esses avanços representam uma esperança para os pacientes com hemofilia A, que podem ter uma vida mais normal e saudável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KRUSE-JARRES R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705. doi:10.1002/ajh.24777
2. WINDYGA J, Baran B, Odnoczko E, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginekol Pol.* 2019;90(6):353-364. doi:10.5603/GP.2019.0063
3. MAKRIS M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, et al. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2530-2533. doi:10.1111/jth.14315
4. DOLAN G, Benson G, Bowyer A, et al. Principles of care for acquired hemophilia. *Eur J Haematol.* 2021;106(6):762-773. doi:10.1111/ejh.13592
5. CONSTANTINESCU C, Jitaru C, Pasca S, et al. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B. *Blood Rev.* 2022;53:100907. doi:10.1016/j.blre.2021.100907
6. LENTING PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv.* 2020;4(9):2111-2118. doi:10.1182/bloodadvances.2019000849
7. JALOWIEC KA, Andres M, Taleghani BM, et al. Acquired hemophilia A and plasma cell neoplasms: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):206. Published 2020 Oct 30. doi:10.1186/s13256-020-02505-7
8. SAMUELSON Bannow B, Recht M, Négrier C, et al. Factor VIII: Long-established role in haemophilia A and emerging evidence beyond haemostasis. *Blood Rev.* 2019;35:43-50. doi:10.1016/j.blre.2019.03.002

- 9.KHAN UZ, Yang X, Masroor M, Aziz A, Yi H, Liu H. Surgery-associated acquired hemophilia A: a report of 2 cases and review of literature. *BMC Surg.* 2020;20(1):213. Published 2020 Sep 23. doi:10.1186/s12893-020-00872-y
- 10.LOPES TJS, Rios R, Nogueira T, Mello RF. Prediction of hemophilia A severity using a small-input machine-learning framework. *NPJ Syst Biol Appl.* 2021;7(1):22. Published 2021 May 25. doi:10.1038/s41540-021-00183-9
- 11.FRANCHINI M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;80(1):55-63. doi:10.1002/ajh.20390
- 12.PUNT MC, Aalders TH, Bloemenkamp KWM, et al. The experiences and attitudes of hemophilia carriers around pregnancy: A qualitative systematic review. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1626-1636. doi:10.1111/jth.14825
- 13.BERNTORP E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Rev.* 2021;50:100852. doi:10.1016/j.blre.2021.100852
- 14.ZDZIARSKA J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(4):200-206. doi:10.20452/pamw.2192
- 15.PIERCE GF, Pipe SW. A Cornucopia of Therapies under Study for Hemophilia. *Mol Ther.* 2017;25(11):2429-2430. doi:10.1016/j.ymthe.2017.10.009
- 16.LASNE D, Pouplard C, Nougier C, et al. Dosage de l'activité du facteur VIII chez les patients hémophiles A substitués [Factor VIII assays in treated hemophilia A patients]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2019;77(1):53-65. doi:10.1684/abc.2019.1413
- 17.FRANCHINI M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:24. Published 2012 May 2. doi:10.1186/1750-1172-7-24